

## WTC deafness Kyoto (*dfk*)ラットの原因遺伝子同定と特性解析

○郷間宏史<sup>1</sup>、庫本高志<sup>1</sup>、桑村 充<sup>2</sup>、岡島涼子<sup>2</sup>、谷本憲昭<sup>3</sup>、山崎賢一<sup>1</sup>、中西 聡<sup>1</sup>、北田一博<sup>4</sup>、牧山 武<sup>5</sup>、赤尾昌治<sup>5</sup>、北 徹<sup>5</sup>、笹 征史<sup>6</sup>、芹川忠夫<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>京大・医・動物実験施設、<sup>2</sup>大阪府大・獣医病理、<sup>3</sup>田辺製薬・安全研、<sup>4</sup>北大・先端研、<sup>5</sup>京大・医・循環器内科、<sup>6</sup>渚病院)

WTC-deafness Kyoto (*dfk*)ラットは旋回運動と音刺激に対する無反応性を特徴とする自然発症ミュータントとして見出された。WTC-*dfk*ラットの原因遺伝子(*dfk*)は第1染色体上の0.8cMの範囲にマッピングされ、その領域内にKcnq1 遺伝子が存在することが明らかとなった。Kcnq1 は心臓、胃、内耳、腸管、腎臓などの臓器で発現する遺伝子で、KCNEファミリーと複合体を形成することでカリウムチャンネルを構成している。ヒト心筋では活動電位の再分極に重要な遅延整流性カリウム電流 ( $I_{Ks}$ ) を発生し、Kcnq1 の変異は重篤な不整脈の危険因子であるQT延長症候群を引き起こす。内耳では内リンパ液へのK<sup>+</sup>イオンの供給を行い、胃では胃酸分泌に必須なH<sup>+</sup>イオンの供給に関連していることが知られている。Kcnq1 ノックアウトマウスは旋回運動と難聴を示すことが報告されていることから、今回、我々はWTC-*dfk*ラットのKcnq1 遺伝子と、このラットの生理学的並びに病理組織学的特性について調べた。対照には、コアイソジェニックの関係にあるWTCラットを用いた。

塩基配列を調べたところ、WTC-*dfk*ラットのKcnq1 遺伝子はエクソン7を欠失していることが明らかとなった。聴性脳幹反応の結果、WTC-*dfk*ラットは聴覚をほとんど欠いていることが示された。また内耳の組織学的検査より、蝸牛ではライスナー膜の虚脱、また有毛細胞の消失が見られ、前庭では膜迷路の虚脱、またそれに伴う平衡砂、平衡砂膜、有毛細胞の圧迫が観察された。このラットの聴覚障害と旋回運動は、K<sup>+</sup>イオンの供給不全による内耳構造の崩壊に基づくと推察された。また、心電図検査では、WTC-*dfk*ラットにQT間隔の延長が認められた。ラット心筋では $I_{Ks}$ は確認されていないことから、WTC-*dfk*ラットのQT延長は自律神経系やホルモン分泌の阻害による二次的な現象である可能性がある。胃液の特性検査では分泌量は正常であったが、pHはほぼ中性であった。また胃の病理組織学的検査では、胃底腺細胞の過形成および粘膜の繊維化が認められた。これら胃の病変は管腔側へのK<sup>+</sup>イオンの分泌不全によりH<sup>+</sup>イオンの供給がなされないことが原因と考えられる。さらに、WTC-*dfk*ラットでは低体重と高血圧が観察された。Kcnq1 は腸管では粘膜を構成するCl<sup>-</sup>イオンの分泌に必要であり、粘膜形成異常による食物の吸収不全があるのかも知れない。高血圧については自律神経系、腎機能の異常などが考えられるが、詳細な検討は今後の課題である。

Kcnq1 遺伝子は上記の臓器以外にも肝臓や気管などでも発現しており、KCNQ1 の諸機能を総合的に明らかにする上でWTC という厳格な対照系統を持つWTC-*dfk*ラットは優れたモデル動物になると考えられる。